



TITLE:

Murine neonatal skin mast cells are phenotypically immature and minimally sensitized with transplacentally transferred IgE(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Keith(Honda), Yuki

CITATION:

Keith(Honda), Yuki. Murine neonatal skin mast cells are phenotypically immature and minimally sensitized with transplacentally transferred IgE. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-07-27

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22686>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	キース（本 田） 由 貴
論文題目	Murine neonatal skin mast cells are phenotypically immature and minimally sensitized with transplacentally transferred IgE (新生仔マウス皮膚肥満細胞は未熟であるために、経胎盤移行した母体由来 IgE に感作されにくい)		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>一般的に母体の免疫グロブリンのうち、IgG のみが、胎盤上に発現した胎児性 Fc 受容体（FcRn）を介して経胎盤移行すると考えられてきた。しかしながら、ヒト臍帯血内に微量ながらも IgE が検出されること、それら臍帯血内 IgE の大部分が抗 IgE IgG 抗体との免疫複合体の形態であることなどから、FcRn を介した母体 IgE の経胎盤移行の可能性が示唆されてきた。血中の IgE は、肥満細胞や好塩基球上の高親和性 IgE 受容体（FcεRI）に結合する。結合した IgE が特異的抗原を認識すると (IgE への感作)、それら細胞の脱顆粒を引き起こし、ヒスタミンなどの炎症性のメディエーターが放出され、蕁麻疹を代表とする I 型アレルギーが生じる。すなわち、もし母体 IgE が経胎盤的に新生児に移行するならば、新生児が特異抗原に暴露された際、新生児に I 型アレルギーが生じる可能性がある。従って、母体由来 IgE の移行の有無、及び、肥満細胞の IgE への感作の有無の検証は極めて重要である。ところが、これまでに IgE の経胎盤移行を十分に検証した in vivo の研究はなく、さらには、新生仔において母体由来の血中 IgE が肥満細胞の感作に関与するかを示した研究はない。そこで、今回の研究では母体 IgE の経胎盤移行、及び、皮膚肥満細胞に焦点を絞り、その感作への関与について、マウスを用いて検討を行った。</p> <p>まず妊娠 18 日目の B6 マウス（母体）に TNP 特異的 IgEa 抗体を単量体または抗 IgE IgG 抗体との免疫複合体の形態で静脈投与し、24 時間後に胎児血清中の TNP 特異的 IgEa 抗体量を測定した。その結果、母体由来の TNP 特異的 IgEa 抗体は、免疫複合体の形態で母体に投与した場合のみ、胎児血清内に検出された。次に、生後 0 日目の新生仔マウスに免疫複合体を形成した IgE を腹腔内投与し、24 時間後に背部皮膚肥満細胞へ結合しているか調べた。同時に、皮膚肥満細胞上の FcεRI 発現を解析した。その結果、およそ 10% 未満とごく一部の皮膚肥満細胞のみに FcεRI 発現が認められた。また FcεRI 発現肥満細胞上に、免疫複合体を形成した IgE を認めたものの、特異的抗原である TNP-OVA を新生仔マウスの皮内投与で肥満細胞の著明な脱顆粒は誘導されなかった。皮膚肥満細胞の FcεRI の発現は、2 週令では約 10%の肥満細胞が FcεRI 陽性であったのに対して、12 週令では約 70%が陽性であり、週令とともに上昇した。またヒトにおいても、生後 3 カ月以内の小児における皮膚肥満細胞の FcεRI 発現が大人に比べて低いことが免疫組織学的に示された。さらに、共焦点顕微鏡を用いた三次元的観察の結果、皮膚肥満細胞の形態・局在は、新生仔マウスでは円形であり血管壁への接着は明らかでなかったが、週令を重ねるに伴い、紡錘形及び血管壁との共局在が著明に認められた。</p> <p>以上の結果より、少なくともマウスにおいては、母体の IgE は抗 IgE IgG 抗体との免疫複合体として経胎盤移行しうるが、新生仔の皮膚では大部分の肥満細胞が機能的・形態的に未熟であるために母体由来の IgE に感作されにくいという事実が示された。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
<p>IgE は、肥満細胞上の高親和性 IgE 受容体（FcεRI）に結合し、特異的抗原を認識すると、それら細胞の脱顆粒を引き起こし、I 型アレルギー反応が生じる。一般的に母体の免疫グロブリンのうち、IgG のみが胎盤上に発現した胎児性 Fc 受容体（FcRn）を介して経胎盤移行すると考えられてきたが、ヒト臍帯血中にも IgE が検出され、大部分が抗 IgE IgG 抗体との免疫複合体（IC）の状態であったことなどから、FcRn を介した母体 IgE の経胎盤移行の可能性が示唆されてきた。そこで、今回の研究では母体 IgE の経胎盤移行と皮膚肥満細胞の感作への関与についてマウスを用いて検討を行った。その結果、母体由来の IgE は IC で母体に投与した場合のみ、胎児血清内に検出された。新生仔マウスにおいては、IC を形成した IgE は皮膚への移行を認めるものの、10%未満とごく一部の肥満細胞にしか FcεRI 発現が認められないために、大部分の肥満細胞には IgE が結合していないことがわかった。さらに、特異的抗原の皮内投与にても肥満細胞の著明な脱顆粒は誘導されなかった。また、ヒトにおいても、生後 3 カ月以内の小児における皮膚肥満細胞の FcεRI 発現は大人に比べて低いことが示された。以上の結果より、母体の IgE は免疫複合体として経胎盤移行しうるが、新生仔マウスの皮膚では大部分の肥満細胞が機能的に未熟であるために母体由来の IgE に感作されにくいという事実が示された。</p> <p>以上の研究は IgE の経胎盤移行と、新生児における皮膚肥満細胞の機能の解明に貢献し、新生児の免疫応答の理解に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 4 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			